

ÁCIDO ÚRICO Y PCR DE PACIENTES EN TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CRÓNICO EN LA UNIDAD RENAL DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

INVESTIGADORES

JENNY ANDREA VELASQUEZ MERCHAN
Residente III año de Medicina Interna HMC-UMNG

MILENA CASTILLO
Residente de II año de Medicina Interna HMC-UMNG

JUAN GUILLERMO VARGAS
NEFROLOGO- HOSPITAL MILITAR CENTRAL

JORGE ECHEVERRI
JEFE UNIDAD RENAL - HOSPITAL MILITAR CENTRAL

SERVICIO DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

Código del Anteproyecto: 2013-141

Enero de 2015

ÁCIDO ÚRICO Y PCR DE PACIENTES EN TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CRÓNICO EN LA UNIDAD RENAL DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

INVESTIGADORES:

JENNY ANDREA VELASQUEZ MERCHAN

Email: prion2@hotmail.com

Celular: 313165478

MILENA CASTILLO

Email: milenacastillo86@gmail.com

Celular: 3015684557

MEDICINA INTERNA

Asesores Temáticos:

JUAN GUILLERMO VARGAS

Email: juan_vargas@baxter.com

Celular: 3133497340

JORGE ENRIQUE ECHEVERRI

Email: Jorge_echeverry@baxter.com

Celular: 3127217056

Describir los niveles de ácido úrico y PCR medidos en dos ocasiones durante el 2014 de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadio 5 recibiendo terapia de reemplazo renal crónico en la Unidad Renal.

Estudio de corte transversal

Se recolectarán datos tomados durante la consulta del paciente en el servicio de nefrología durante el 2014. Se reportarán los niveles séricos de ácido úrico y PCR presentados por estos pacientes durante dos ocasiones en el año.

Se realizará un análisis descriptivo por medio de frecuencias y medidas de tendencia central y dispersión.

TABLA DE CONTENIDO

1. PORTADA.....	1
2. RESUMEN	2
3. TABLA DE CONTENIDO.....	3
4. INTRODUCCION.....	4
5. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA (MARCO TEORICO)	5
6. JUSTIFICACION.....	9
7. OBJETIVOS E HIPOTESIS.....	10
8. METODOLOGIA.....	11
9. PLAN DE ANALISIS.....	12
10. ASPECTOS ETICOS.....	13
11. RESULTADOS	14
12. DISCUSION.....	19
13. CONCLUSIONES.....	22
14. BIBLIOGRAFIA.....	23

4. INTRODUCCION

Los estudios epidemiológicos han sugerido el papel independiente de la hiperuricemia en aumentó de la mortalidad, la enfermedad cardiovascular (ECV), y enfermedad renal en la población general.

Sin embargo, datos publicados sobre la ERC en hemodiálisis es limitada e inconsistente.

La hiperuricemia es altamente prevalente en la ERC, lo que podría explicar la disminución de la excreción renal de ácido úrico en la disminución de la función renal y la asociación de la hiperuricemia con diversos factores de riesgo de ERC, como la hipertensión y la diabetes mellitus, en la ERC en hemodiálisis, no está claro si el ácido úrico es meramente un marcador que refleja la integración de los Comorbilidades y el daño renal o un verdadero causante del riesgo y muerte.

5. MARCO TEÓRICO

El ácido úrico es un producto final del metabolismo de las purinas que es sintetizado principalmente en hígado e intestinos, aunque también en tejidos periféricos como el músculo, endotelio y los riñones (1).

La mayoría del ácido úrico plasmático es filtrado por el riñón, y el 90% del mismo sufre reabsorción tubular proximal a través del transportador aniónico (2,3) URAT1, que es el lugar de acción de algunos fármacos uricosúricos como probenecid, benzbromarona y losartán (2).

Más recientemente, se ha propuesto GLUT9, un miembro de la familia de transportadores de glucosa, como un regulador principal en la homeostasis del ácido úrico. En humanos, se expresa principalmente en la membrana basolateral del túbulo contorneado proximal.

El ácido úrico es un ácido débil, que se encuentra en forma de urato mono sódico al pH y temperatura de los líquidos corporales (4). La mayor parte de la producción de ácido úrico tiene lugar en el hígado y en la mucosa intestinal, de donde pasa a la sangre alcanzando una concentración que varía con la dieta, la edad, y el sexo.

El 50% del ácido úrico total del organismo es eliminado diariamente, en su mayor parte por el riñón y el resto por la bilis y otras secreciones digestivas (5,6). Una vez filtrado por el glomérulo, el ácido úrico sufre dos procesos de reabsorción, una presecretora y otra postsecretora.

Como resultado final de la filtración glomerular, la secreción tubular y los dos procesos de reabsorción, aparece en orina sólo el 10% del ácido úrico inicialmente filtrado. Esta cantidad en un adulto normal representa entre 275 y 600 mg/24h (7,8) cuando está sometido a una dieta pobre en purinas, elevándose esta cantidad hasta los 400-800 mg en caso contrario (3).

La asociación entre ácido úrico y enfermedad renal es muy estrecha, ya que el ácido úrico se elimina en sus 2/3 partes por el riñón (9), por lo que cuando cae el filtrado glomerular, los niveles de ácido úrico aumentan.

La Proteína C Reactiva (PCR) es un reconocido marcador de inflamación vascular y predictor de eventos isquémicos ateroscleróticos, que ha sido descrito en varios estudios, y además se ha demostrado que la concentración de PCR es un predictor independiente de desarrollo de la aterosclerosis carotídea temprana dentro de las respuestas de fase aguda son inducidas por citoquinas liberadas por el tejido puesto en peligro, estas citoquinas estimulan el hígado para sintetizar proteínas de fase aguda incluyendo PCR plasmática esta aumenta notablemente durante las reacciones de fase aguda, aun su papel fisiológico es aún desconocido (10,12). In vitro, la muestra de PCR presenta ambos efectos anti-inflamatorios y

pro inflamatorios, este último incluye la capacidad de la PCR unido a ligando para activar el sistema del complemento.

Adicionalmente, la PCR parece ser un marcador de la inflamación relacionada con la tasa de desarrollo de la placa (13), así como el desarrollo acelerado se asocio con el aumento de los niveles de PCR incluso cuando se encontraban previamente normales (14).

En este sentido, la proteína C-reactiva reactante de fase aguda (PCR) es de especial interés: los niveles basales de PCR en personas aparentemente sanas o pacientes con angina de pecho estable, constituyen un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares, mientras que el aumentando en la PCR tras infarto agudo de miocardio (IAM) o durante angina de pecho inestable se correlaciona con el resultado. Sin embargo, el marcado sesgo de distribución de los valores de PCR en esta población sugiere que además del potencial efecto de la uremia, otros factores también están involucrados en el desarrollo de inflamación (15,16).

El estrés oxidativo las infecciones ocultas, la exposición a membranas bioincompatibles, plastificantes o lipopolisacáridos en el baño de diálisis, son algunas de las posibles etiologías relacionadas con el desarrollo de inflamación en pacientes con IRC en diálisis.

Los procesos comórbidos tales como la enfermedad aterosclerótica isquémica la disfunción del ventrículo izquierdo, o las calcificaciones vasculares, también se han relacionado con incrementos de la PCR (17,18).

La hiperuricemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con IRC (18), la alteración de la excreción renal del AU es el principal mecanismo patogénico que conduce a una elevación de las concentraciones de AU., sin embargo el aumento de ácido úrico se correlaciona con otros muchos factores de riesgo cardiovascular: diabetes, hipertensión, síndrome metabólico, etc. Lo que hizo inicialmente considerarle como un epifenómeno y no como un factor causal de riesgo cardiovascular (19).

Sin embargo, más recientemente, análisis de grandes estudios epidemiológicos realizados en población general (20), han encontrado una asociación entre hiperuricemia y aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo en un gran estudio epidemiológico de población general realizado en Taiwan, encuentran que en 484569 adultos con una edad media de 41 años y seguidos durante una mediana de 8,5 años, el aumento de ácido úrico se asocia con un mayor riesgo cardiovascular (21,22) la importancia de este estudio, además del gran tamaño muestral, es que incluye pacientes de bajo riesgo cardiovascular, en este subgrupo de pacientes, el tener niveles de úrico por encima de 8 mg/dl, aumenta la mortalidad cardiovascular en un 230% (23).

Posteriormente muchos estudios señalan a la hiperuricemia como un factor de riesgo cardiovascular, tanto en la población aparentemente sana como en hipertensos (24-26). Más aún, la hiperuricemia es también un hallazgo muy frecuente en la insuficiencia cardíaca (27), y en el síndrome metabólico (28), procesos en los que la disfunción endotelial juega un papel fundamental en el desarrollo de sus complicaciones.

La PCR puede aumentar en la enfermedad cardiovascular en respuesta a (virales, bacterianas) agentes infecciosos que inducen reacciones inflamatorias en los vasos (coronarios). Aunque esta posibilidad no se puede excluir definitivamente, los agentes infecciosos en los vasos coronarios o miocardio no se han demostrado de forma convincente hasta ahora (26), generalmente si se encuentra en infecciones crónicas en otras partes del cuerpo (26,28-30), las cuales también están también asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, la secuencia cronológica de la infección por patógenos y la iniciación y progresión de la enfermedad cardiovascular todavía queda por esclarecer (26). Estas infecciones probablemente están asociadas con los niveles de PCR elevados. Por lo tanto, las infecciones crónicas pueden estar asociadas con la enfermedad cardiovascular por un aumento de la PCR coincidiendo plasma debido a la provocación de una respuesta de fase aguda (5), que traduce en una PCR que refleja inflamación relacionada con el proceso aterosclerótico.

La necrosis miocárdica desencadena un aumento de PCR en el plasma por ende determina la extensión de la necrosis, de acuerdo con la presente, la PCR se correlaciona con el tamaño del infarto en pacientes tratados de forma conservadora con IAM (32,33).

Estas correlaciones son menos significativas después de la recanalización coronaria precoz en pacientes con IAM (33) recanalización de una arteria coronaria relacionada con el infarto mejora el pronóstico después de un IAM, ya que disminuye el tamaño del infarto. También atenúa la respuesta PCR, lo que sugiere que la reperfusión exitosa puede limitar la inflamación en el miocardio infartado, (34) aunque también puede inducir la lesión por reperfusión. De ahí que las respuestas de PCR postinfarto pueden reflejar simplemente la extensión de la necrosis miocárdica existen observaciones en las cuales las respuestas de PCR después de IAM predicen el resultado clínico como la mortalidad de 6 meses, con independencia del tamaño del infarto (35-37). Por lo tanto las respuestas de PCR después de AMI no puede simplemente reflejar la extensión de la necrosis miocárdica, sino cabe pensar en compromiso y severidad de proceso aterosclerótico.

Sin embargo, la posibilidad de la existencia de una insuficiencia renal no correctamente diagnosticada, o la asociación entre hiperuricemia y obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia, o el uso de diuréticos, contribuyen a la incertidumbre sobre la existencia de una relación directa entre la hiperuricemia y la patología cardiovascular.

Se ha demostrado una relación entre la hiperuricemia y los marcadores de inflamación en pacientes con insuficiencia cardíaca o en aquéllos con el síndrome metabólico (26,27). En estos estudios se demostró que independientemente de la función renal residual o de otras características clínicas reconocidas por su relación con la inflamación, los niveles de PCR se relacionaron con los de ácido úrico reforzando la hipótesis de una relación entre ambos factores, como factores de riesgo cardiovascular, así mismo esta observación podría ayudar a entender el papel del AU en la patología cardiovascular.

La hiperuricemia se ha relacionado con la disfunción endotelial (38,39) y la proliferación de las células del músculo liso vascular (28,30). E in vitro que el ácido úrico precipita un proceso inflamatorio en las células del músculo liso vascular de la rata, con activación de la MAPK p38, NF- κ B, y el AP-1, y con un aumento en la expresión de la COX-2 y MCP-132.

Estos estudios sugieren una participación directa del ácido úrico en la patogenia de la enfermedad vascular y su inflamación. Una explicación alternativa y/o complementaria podría ser que los niveles de ácido úrico estuvieran expresando la actividad de la xantina oxidoreductasa (XOR). Esta enzima es un miembro de la familia de los enzimas que contienen molibdeno, y que posee dos formas, la xantina deshidrogenasa (XDH) y la xantina oxidasa (XO) (34).

En estos pacientes, la hiperuricemia es independiente del tratamiento con diuréticos y de la insuficiencia renal, y predice la alteración del flujo sanguíneo periférico, el aumento de la resistencia vascular, así como la mortalidad (40).

Por otro lado la PCR no sólo es un marcador de inflamación sino que además ha sido involucrada directamente en el desarrollo de las complicaciones ateroscleróticas, siendo, por tanto, su determinación de máximo interés (36). Sin embargo, es probable que los niveles de PCR no siempre reflejen el estado inflamatorio de todos los pacientes.

En conclusión, la prevalencia de inflamación, determinada mediante PCR, es muy elevada en los pacientes con ERC en terapia de soporte renal (hemodiálisis-dialisis peritoneal). Además de la comorbilidades, obesidad, función renal residual y edad, las concentraciones de AU se relacionan con los niveles de PCR. Esta asociación podría ayudar a entender la relación que existe entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular en otros grupos de población.

6. JUSTIFICACIÓN

El aumento de ácido úrico se correlaciona con varios factores de riesgo cardiovascular: diabetes, hipertensión, síndrome metabólico, etc lo que hizo inicialmente considerarle como un epifenómeno y no como un factor causal de riesgo cardiovascular.

Sin embargo, más recientemente, análisis de grandes estudios epidemiológicos realizados en población general, han encontrado una asociación entre hiperuricemia y aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo (42).

En un gran estudio epidemiológico de población general realizado en Taiwan (43), en el cual encuentran que en 484.569 adultos con una edad media de 41 años y seguidos durante una mediana de 8,5 años, el aumento de ácido úrico se encontró asociado con un mayor riesgo cardiovascular. La importancia de este estudio, además del gran tamaño muestral, es que incluye pacientes de bajo riesgo cardiovascular. En este subgrupo de pacientes, el tener niveles de ácido úrico por encima de 8 mg/dl, aumentó la mortalidad cardiovascular en un 25% (44).

El ácido úrico puede inducir crecimiento de los cardiomiocitos y fibrosis intersticial cardíaca, hecho que se corrobora en un trabajo realizado en Japón, en el que los pacientes con mayores niveles de ácido úrico tuvieron mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (45).

Un análisis reciente epidemiológico realizado en Italia en 149.217 sujetos sanos, mostró que la concentración de ácido úrico se correlaciona con la morbilidad cardiovascular y esta asociación fue mayor en pacientes con ERC previa.

Sin embargo, todos estos trabajos solo muestran una asociación entre riesgo cardiovascular e hiperuricemia y los estudios de intervención son en la actualidad escasos.

Hasta el momento se han publicado muchos estudios observacionales de asociación entre hiperuricemia, riesgo cardiovascular y riesgo renal, sin embargo, son escasos y de tamaño de muestra pequeño. No existen estudios sobre los efectos del ácido úrico y niveles de PCR en pacientes que reciben terapia de reemplazo renal crónico.

Con este estudio se pretende contribuir al conocimiento científico del Hospital Militar Central y de Colombia, mediante la descripción de los niveles de ácido úrico y PCR en pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadio 5 recibiendo terapia de reemplazo renal. Con los resultados del estudio se pretende realizar recomendaciones para generar estrategias que permitan mejorar la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

7. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVO GENERAL

Describir los niveles de ácido úrico y PCR medidos en dos oportunidades durante el año 2014 y los desenlaces de mortalidad y eventos cardiovasculares de los pacientes con ERC estadio 5 que reciben terapia de reemplazo renal crónico en la Unidad Renal del Hospital Militar Central (HMC).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir niveles de Acido úrico en pacientes con ERC estadio 5 que reciben terapia de reemplazo renal crónico en la Unidad Renal del Hospital Militar Central (HMC).
- Describir niveles de PCR en pacientes con ERC estadio 5 que reciben terapia de reemplazo renal crónico en la Unidad Renal del Hospital Militar Central (HMC).
- Describir las causas de muerte y proporción de muertes en el año 2014 en los pacientes de terapia de remplazo renal crónico de la Unidad Renal del HMC.
- Describir la prevalencia de eventos cardiovasculares y factores de riesgo cardiovasculares en la población de estudio durante el periodo de seguimiento desde Enero 2014 a Diciembre 2014.
- Describir la asociación entre niveles de ácido úrico y PCR con el desenlace de mortalidad o presencia de eventos cardiovasculares en la población de pacientes con ERC estadio 5 recibiendo terapia de reemplazo renal en la Unidad Renal del HMC.

8. METODOLOGÍA

Tipo y diseño general del estudio: Estudio de corte transversal.

Lugar: Unidad renal del Hospital Militar Central - Bogotá, Colombia.

Población: Pacientes con enfermedad renal estadio 5 en terapia de remplazo renal.

Selección y tamaño de muestra: El presente estudio no requiere un cálculo de tamaño de muestra, ya que se incluirá a todos los pacientes que se encuentren en terapia de reemplazo renal en la Unidad Renal del HMC durante el año 2014.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años con ERC estadio 5 en terapia de soporte renal durante el 2014.

Pacientes en diálisis peritoneal o hemodiálisis

Que tengan medidas de laboratorio del 2014

Criterios de exclusión:

Pacientes que cursen con patología infecciosa durante la recolección de muestra de PCR

Mujeres embarazadas

Intervención propuesta (solo para estudios de intervención): En este estudio no se realizará intervención.

Medición de variables:

Se tomarán datos de los pacientes durante el año 2014. Por estándares de manejo en la institución a estos pacientes se les toman niveles de ácido úrico y PCR durante los meses de Enero y Agosto de cada año. Por lo tanto, estos datos serán utilizados en el análisis, con el fin de realizar la descripción de los niveles séricos en estas ocasiones y correlacionarlos con las variables de interés.

9. PLAN DE ANÁLISIS

Se realizará la recolección de información a partir de base de datos de la Unidad Renal del Hospital Militar Central y la revisión de historias clínicas de los pacientes. Se construirá una base de datos en Excel con el fin de recolectar y codificar la información. Posteriormente, la base de datos será importada al Software estadístico STATA V12.0 mediante el cual se realizará el procesamiento y análisis estadístico de datos.

Las variables categóricas serán descritas por medio de frecuencias y porcentajes y las variables numéricas por medio de medidas de tendencia central y dispersión.

Se realizará un análisis de regresión logística mediante el cual se pretende describir las posibles asociaciones entre los niveles de ácido úrico y PCR con mortalidad y eventos cardiovasculares ocurridos durante el año de estudio.

10. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a lo establecido en la Resolución 8430 de 1993, este proyecto se considera un estudio sin riesgo, ya que se emplearán técnicas de revisión documental y no se implementarán intervenciones a los individuos que participan del estudio.

En este caso no se considera necesario el obtener Consentimiento Informado por parte de los participantes del estudio, ya que se realizará una revisión retrospectiva de las bases de datos y los datos de los pacientes serán analizados de forma agrupada, de forma que no habrá posibilidades de identificar a ningún paciente particular. Adicionalmente, la inclusión de los datos obtenidos de la base de datos de Unidad Renal no implica un riesgo adicional para el paciente.

11. RESULTADOS

De un total de 160 pacientes incluidos en el análisis, 8 (5%) fallecieron durante el periodo de estudio. Todos los pacientes que fallecieron se encontraban recibiendo hemodiálisis como soporte renal. El promedio de edad de los pacientes que fallecieron fue de 52 (sd=20.33) años, con un rango entre 20 y 81 años.

Las causas de muerte y la edad de cada paciente se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Causas de muerte durante el periodo de estudio

Paciente	Edad (años)	Sexo	Causa de muerte
1	58	M	Domicilio
2	81	M	Choque séptico
3	70	M	No clara
4	46	F	No conocida
5	32	M	Paro cardiorrespiratorio
6	20	M	No conocida
7	44	M	Evento coronario agudo
8	65	M	Choque cardiogénico

Durante el periodo de estudio se presentaron un total de 8 muertes en la población seleccionada para el análisis. Debido al escaso número de eventos, se consideró el modelo estadístico muy inestable para incluir la variable de fallecimiento dentro del análisis. Por lo tanto se realizó una descripción de los niveles de las variables de interés (ácido úrico y PCR) para los ocho pacientes que fallecieron.

De los ocho pacientes que fallecieron, no se contaba con información sobre el nivel de ácido úrico en tres casos. De los cinco pacientes con datos disponibles se observó un promedio en el nivel de ácido úrico de 6.62 (1.44), con un rango entre 5 y 7.8. En cuanto a los niveles de PCR, se observó que entre los ocho pacientes que fallecieron, uno no tuvo información sobre PCR. El promedio en los niveles de PCR fue de 9.68 (10.55) con un rango entre 0.14 y 26, entre los pacientes que fallecieron.

Durante el periodo de seguimiento del estudio desde Enero 2014 a Diciembre 2014 se incluyeron 160 pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en estadio 5. El promedio de edad de la población fue de 55.5 años. De 160 pacientes, el 58.1% se encontraba recibiendo diálisis peritoneal.

Un 86.9% de los pacientes tenía un diagnóstico de hipertensión arterial y un 34.4% era diabético. Veinticinco pacientes (15.6%) tenía un diagnóstico de falla cardiaca y un 8.8% presentó enfermedad coronaria.

La tasa de filtración glomerular (TFG) fue en promedio de 10.7ml/dl. Los niveles de PCR y ácido úrico encontrados en la población del estudio fueron en promedio de 2.98 mg/L y 5.98 mg/dl, respectivamente.

Estas y otras características de la población se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Descripción de las variables del estudio

Variable		n=160	%
Sexo	M	103	64.38
	F	57	35.63
HTA	No	21	13.13
	Si	139	86.88
Diabetes	No	105	65.63
	Si	55	34.38
Dislipidemia	No	101	63.13
	Si	59	36.88
Falla cardiaca	No	101	63.13
	Si	25	15.63
	Faltante	34	21.25
Antecedente ACV	No	152	95.00
	Si	8	5.00
Tabaquismo	No	136	85.00
	Si	24	15.00
Hipotiroidismo	No	113	70.63
	Si	47	29.38
Enfermedad coronaria	No	146	91.25
	Si	14	8.75
Fallece	No	152	95.00
	Si	8	5.00
Soporte renal*	DP	93	58.13
	HD	67	41.88
edad (media-sd)	55.46-19.43	rango: 17 a 90	
TFG (media-sd)	10.73-3.29	rango: 3 a 18	
PCR (media-sd)	2.98-5.25	rango: 0.04 a 26.8	
Ac úrico (media-sd)	5.98-2.07	rango: 1.3 a 11.6	

*DP: Diálisis peritoneal; HD: Hemodiálisis; sd: Desviación estándar

En un análisis inicial de las variables del estudio, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR y la TFG. El valor de la PCR disminuyó en promedio por 0.44 mg/L por cada unidad de aumento de la TFG ($\beta=-0.436$ IC95%:-0.74 a -0.13; $p=0.005$).

Así mismo, se observó un aumento de la PCR de 2.91 mg/L en promedio en los pacientes con hipotiroidismo ($p=0.003$), comparados con los pacientes sin hipotiroidismo.

Por cada unidad de aumento en la PCR se observó un aumento de las probabilidades de fallecer de 1.14 veces en promedio (OR=1.14 IC95%1.04-1.24; $p=0.004$).

Se observó que el valor de la PCR fue en promedio dos veces más elevado en pacientes recibiendo soporte renal mediante hemodiálisis en comparación con pacientes recibiendo diálisis peritoneal ($p=0.028$).

En cuanto a los niveles de ácido úrico, se observó un aumento de 0.17 mg/dl en promedio por cada unidad de aumento en la TFG ($\beta=0.17$; $p=0.08$). Así mismo, se observó que los pacientes con hipertensión arterial presentaron un promedio de niveles de ácido úrico más elevado que aquellos que no presentaban HTA ($\beta=1.32$; $p=0.02$). En los pacientes con diagnóstico de dislipidemia se observó un promedio de niveles de ácido úrico 0.86 veces mayor que en aquellos sin dislipidemia ($\beta=0.86$; $p=0.03$).

Se observó que los niveles de ácido úrico fueron en promedio 1.7 veces más bajos en pacientes recibiendo soporte renal mediante hemodiálisis en comparación con pacientes recibiendo diálisis peritoneal ($p<0.001$).

Con el fin de describir la asociación entre niveles de ácido úrico y PCR con la mortalidad o presencia de eventos cardiovasculares en la población de pacientes con ERC estadio 5 recibiendo terapia de reemplazo renal en la Unidad Renal del HMC se llevó a cabo un análisis de regresión logística. A continuación se presentan los resultados del modelo univariable (tabla 3), de forma independiente para la asociación de cada factor de riesgo de los pacientes del estudio con los niveles de ácido úrico –categorizados en <8 y ≥ 8 mg/dl - y los niveles de PCR –categorizados en normal <1 y elevada ≥ 1 mg/L.

Tabla 3. Modelo de regresión logística univariado – ácido úrico

		Ácido úrico		ORc	IC95%	p
Variable		<8 (n=99)	>8 (n=14)			
Sexo	M	61	11	1		
	F	38	3	0.44	(0.11-1.67)	0.200
HTA	No	13	2	1		
	Si	86	12	0.91	(0.18-4.52)	0.910
Diabetes	No	61	9	1		
	Si	38	5	0.89	(0.28-2.86)	0.847
Dislipidemia	No	62	7	1		
	Si	37	7	1.68	(0.54-5.16)	0.369
Falla cardiaca	No	54	12	1		
	Si	17	1	0.26	(0.03-2.19)	0.149
Ant ACV	No	93	13	1		
	Si	6	1	1.19	(0.13-10.71)	0.877
Tabaquismo	No	83	12	1		
	Si	16	2	0.86	(0.18-4.24)	0.856
Hipotiroidismo	No	63	10	1		
	Si	36	4	0.7	(0.2-2.39)	0.560
Enf coronaria	No	91	12	1		
	Si	8	2	1.89	(0.36-9.99)	0.473
Fallece	No	94	14	1		
	Si	5	0	-	-	-
Soporte renal*	HD	56	2	1		
	DP	43	12	7.81	(1.66-36.77)	0.002
PCR	Normal	56	6	1		
	Elevada	37	3	0.76	(0.18-3.22)	0.702
edad* (x - sd)		59.3 - 17.74	60.43 - 19.72	1	(0.97-1.04)	0.824
TFG* (x - sd)		11.05 - 3.28	11.88 - 2.49	1.09	(0.89-1.33)	0.370

*DP: Diálisis peritoneal; HD: Hemodiálisis ORc: Odds Ratio; IC95%: Intervalos de confianza 95%

p: valores de p de likelihood ratio tests; x-sd: media y desviación estándar

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de soporte renal que recibió el paciente y los niveles de ácido úrico. Aquellos pacientes que recibieron diálisis peritoneal presentaron una mayor probabilidad de tener niveles de ácido úrico por encima de 8 mg/dl (OR=7.81 IC95%:1.6-36.8; p=0.002). Otros factores de riesgo incluidos en el análisis no presentaron una asociación con los niveles de ácido úrico.

Con el fin de controlar por posibles factores de confusión, se realizó un modelo multivariado para analizar la asociación encontrada entre niveles de ácido úrico y

diálisis peritoneal. Aquellas variables que presentaron un valor de $p < 0.2$ en el modelo univariado fueron incluidas en el modelo multivariado.

Los resultados de este modelo se presentan en la tabla 4.

• *Tabla 4. Modelo de regresión logística multivariado – ácido úrico*

		Ácido úrico		ORa	IC95%	p
Variable		<8 (99)	>8 (14)			
Soporte renal*	HD	56	6	1		
	DP	37	3	7.49	(0.87-64.3)	0.066
Sexo	M	61	11	1		
	F	38	3	0.38	(0.09-1.59)	0.188
Falla cardiaca	No	54	12	1		
	Si	17	1	0.42	(0.05-3.77)	0.437
edad* (x - sd)		59.3 - 17.74	60.43 - 19.72	1.007	(0.97-1.04)	0.727

*DP: Diálisis peritoneal; HD: Hemodiálisis; ORa: Odds Ratio ajustado; IC95%: Intervalos de confianza 95%; p: valores de p de Wald- tests; x-sd: media y desviación estándar

Después de controlar por sexo y falla cardiaca, la asociación entre diálisis peritoneal y niveles de ácido úrico no fue estadísticamente significativa (OR=7.49 IC95%0.87-64.3; $p=0.06$).

En cuanto a la asociación de los niveles de PCR con las variables incluidas en el estudio, no se encontró una asociación estadísticamente significativa en ningún caso. Los resultados de este modelo se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Modelo de regresión logística univariado - PCR

		PCR		ORc	IC95%	p
Variable		Normal (74)	Elevada(58)			
Sexo	M	48	37	1		
	F	26	21	1.05	(0.51-2.15)	0.898
HTA	No	11	6	1		
	Si	63	52	1.51	(0.52-4.37)	0.437
Diabetes	No	46	40	1		
	Si	28	18	0.74	(0.36-1.53)	0.414
Dislipidemia	No	46	37	1		
	Si	28	21	0.93	(0.46-1.9)	0.847
Falla cardiaca	No	48	31	1		
	Si	11	11	1.55	(0.59-4)	0.367
Ant ACV	No	72	54	1		
	Si	2	4	2.67	(0.47-15.09)	0.251
Tabaquismo	No	64	48	1		
	Si	10	10	1.33	(0.51-3.46)	0.544
Hipotiroidismo	No	53	36	1		
	Si	21	22	1.54	(0.74-3.21)	0.246
Enf coronaria	No	70	50	1		
	Si	4	8	2.8	(0.79-9.8)	0.096
Fallece	No	73	52	1		
	Si	1	5	-	-	-
Soporte renal	HD	32	30	1		
	DP	42	28	0.71	(0.36-1.42)	0.333
Ácido úrico	<8	56	37	1		
	>8	6	3	0.76	(0.18-3.22)	0.702
edad* (x - sd)		55.82 - 18.59	58.28 - 19.16	1.007	(0.98-1.03)	0.454
TFG* (x - sd)		11.29 - 3.29	10.09 - 3.28	0.89	(0.79-1.0038)	0.054

*DP: Diálisis peritoneal; HD: Hemodiálisis ORc: Odds Ratio; IC95%: Intervalos de confianza 95%

p: valores de p de likelihood ratio tests

11.DISCUSION

Los resultados de este estudio mostraron que existe tanto una elevación de la PCR como del ácido úrico en pacientes con Enfermedad renal crónica estadio V, lo cual les confiere un estado de inflamación el cual ha sido demostrado igualmente en otros estudios que puede ser clínicamente significativo al igual que con las asociaciones con otras comorbilidades.

El sexo, el tipo de soporte renal, la falla cardíaca, el hipotiroidismo, la TFG y las concentraciones de AU fueron los principales determinantes de la PCR y el ácido úrico.

Algunos estudios previos han demostrado que la asociación de estas comorbilidades se relacionaban directamente con la PCR y el ácido úrico; en contraste nuestros resultados en la población del Hospital Militar central no se evidenció una significancia estadística en el modelo de regresión logística pero si claramente una evidencia clínicamente significativa, a pesar de que el tamaño de la muestra es considerable, por lo que se requieren más estudios para determinar si las asociaciones de las variables individuales pueden ser estadísticamente significativa.

Los resultados muestran por primera vez la existencia de una relación entre la PCR y los niveles de AU con el tipo de soporte renal el cual fue estadísticamente significativo y se evidenció mayormente en pacientes en diálisis peritoneal con respecto a hemodiálisis.

Además se observó que el valor de la PCR fue en promedio dos veces más elevado en pacientes que reciben soporte renal mediante hemodiálisis en comparación con paciente recibiendo diálisis peritoneal.

Esta relación fue independiente de la función renal residual, la obesidad, la comorbilidad, el uso de diuréticos, el uso de insulina, y la diabetes, el hallazgo de PCR elevada y la hiperuricemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con IRC, la explicación fisiopatológica se deriva de la alteración de la excreción renal de AU que conlleva a una elevación de las concentraciones de AU, sin embargo se requerirían más estudios para analizar la hiperuricemia evidenciada en el subgrupo de pacientes con enfermedad renal en estadio V en terapia de Diálisis peritoneal con respecto a Hemodiálisis.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de PCR y TFG, se encontró una disminución de la PCR en promedio de 0.44 UND por cada unidad de aumento de la TFG.

Así mismo en los pacientes con hipotiroidismo se observó un aumento de la PCR de 2,91 UND en promedio de los pacientes con hipotiroidismo comparados con los pacientes no hipotiroideos en el análisis por subgrupos la cual fue estadísticamente significativa.

El subgrupo de pacientes con HTA analizado se observó un aumento de 0,17 UND en promedio de ácido urico más elevado que en aquellos que no eran hipertensos.

En el subgrupo de pacientes con Dislipidemia se observó un aumento del ácido urico 0,86 veces mayor que en aquellos sin Dislipidemia.

Sin embargo y como se demuestra en este estudio, los pacientes con enfermedad renal en terapia de soporte renal presentan un amplio rango de concentraciones séricas de AU, indicando que otros factores, probablemente relacionados con la generación de AU, también están involucrados en el grado de severidad de la hiperuricemia para lo cual se requieren más estudios.

La mayoría de estudios señalan a la hiperuricemia como un factor de riesgo cardiovascular, y fue un hallazgo muy frecuente y considerable clínicamente significativo dentro de nuestro estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca, y falla cardíaca, procesos en los que la disfunción endotelial juega un papel fundamental en el desarrollo de sus complicaciones.

No obstante, la existencia de una insuficiencia renal no correctamente controlada o diagnosticada, o la asociación entre hiperuricemia y obesidad, diabetes, dislipidemia, el uso de diuréticos, contribuyen a la incertidumbre dado que el pobre control de estas patologías puede contribuir secundariamente a el deterioro o alteración de la función endotelial e influir sobre la relación directa entre la hiperuricemia y la patología cardiovascular.

En los estudios existentes se ha demostrado una relación entre la hiperuricemia y los marcadores de inflamación en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los resultados de este estudio corroboran estas observaciones previas.

La evidencia del hallazgo estadístico no significativo a pesar de una muestra considerable puede deberse directamente al estado de las patologías asociadas en el grupo estudiado, revisando las variables y la historia clínica a que se evidenció como hallazgo secundario el adecuado control de las patologías de base en todos los subgrupos y esto pudo afectar el desenlace sin dejar de ser clínicamente significativo.

La hiperuricemia se ha relacionado con la disfunción endotelial y la proliferación de las células del músculo liso vascular. La PCR no solamente con un estado inflamatorio pero además ha sido involucrada directamente en el desarrollo de las complicaciones ateroscleróticas, siendo, por tanto, su determinación de máximo interés.

En este estudio se observó además que los pacientes diabéticos mostraban unas concentraciones de PCR que son inferiores a las que cabría esperar por el número y severidad de los procesos comórbidos asociados y el estado de su función renal así como la terapia de soporte renal en este subgrupo sin embargo en otros

estudios existe una conexión con este hallazgo, se ha demostrado que la insulina podría modular la síntesis hepática de PCR.

De esta manera, no se puede descartar que este de los pacientes incluidos en este estudio pudiera haberse calificado erróneamente como no inflamado.

Los autores consideran que a pesar de que no existe una significancia estadística clínicamente puede haber una asociación entre hiperuricemia, PCR y enfermedad cardiovascular así como los hallazgos entre PCR e hipotiroidismo y TFG los cuales fueron estadísticamente significativos así como la terapia de soporte renal Hemodiálisis vs diálisis peritoneal, sin embargo se requiere más estudios para considerar si esta asociación puede ser estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

- En el periodo de estudio se observó una mortalidad de la población del 5%
- Los niveles de PCR y ácido de los pacientes que fallecieron se encontraban más elevados que los del resto de la población.
- Se encontraron asociaciones entre los niveles de ácido úrico y PCR con la TFG.
- Se encontró una asociación importante entre los niveles de AU y el tipo de soporte renal que recibía el paciente: Aquellos pacientes en diálisis peritoneal presentaron una mayor probabilidad de tener AU elevado.
- En los pacientes que recibieron hemodiálisis se observó un nivel de AU más bajo que en aquellos recibiendo diálisis peritoneal.
- La población de pacientes renales del HMC presenta un adecuado control de las comorbilidades con una baja tasa de mortalidad.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Anzai N, et al. Nivel de urato en plasma se regula directamente por un flujo de salida de urato transportador voltaje impulsado URATv1 (SLC2A9) en los seres humanos. J Biol Chem. 2008; 283 :. 26.834 a 26.838 [PubMed]
2. Preitner F, Bonny O, Laverriere A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(36):15501-15506.
3. Eraly SA, et al. Múltiples transportadores de aniones orgánicos contribuyen a la excreción renal neta de ácido úrico.
4. Physiol Genómica. 2008; 33 :. 180-192 [PMC libres artículo] [PubMed]
5. Hagos Y, Stein D, Ugele B, Burckhardt G, Bahn A. Humano renal transportador de aniones orgánicos 4 funciona como un transportador de urato asimétrica. J Am Soc Nephrol. 2007; 18 :. 430-439 [PubMed]
6. Preitner F, Bonny O, Laverriere A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(36):15501-15506.
7. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA 2008; 300 (8): 924-932. [PubMed].
8. Gagliardi A, Miname M, Santos R: Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. Atherosclerosis 2009, 202:11-17. [PubMed].
9. Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. La interleucina-6: el principal regulador de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hombre y la rata.
10. Ann NY Acad Sci . 1989 ; 557 : 87 -101. Medline Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, H Holzapfel, Jochum M, liberación Schömig A.
11. Cardiaca de citoquinas y las respuestas inflamatorias en el infarto de miocardio agudo. Circulación . 1995 ; 92 : 748 -755
12. Agrawal A, Kilpatrick JM, Volanakis JE. Estructura y función de la proteína C-reactiva humana.
13. Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H, eds proteínas de fase aguda. Biología Molecular, Bioquímica, y Aplicaciones Clínicas. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc; 1993: 79-92.
14. Heuertz RM, La piqueta CA, Webster RO. Conejos con elevado suero de proteína C reactiva exposición disminuyen la infiltración de neutrófilos y la permeabilidad vascular en alveolitis inducida por C5a.
15. Am J Pathol . 1993 ; 142 : 319 -328. Medline Volanakis JE. La activación del complemento por complejos de proteína C reactiva. Ann NY Acad Sci . 1982 ; 389 : 235 -249.

16. Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, Adhikarla R, Homel P, Levin NW: Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 1408-1413, 2001.
17. Ikizler TA, Morrow JD, Roberts LJ, Evanson JA, Becker B, Hakim RM, Shyr Y, Himmelfarb J: Plasma F2-isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 58: 190-197, 2002.
18. Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, Delano BG, Friedman EA: Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis* 23: 347-351, 1994.
19. Edwards NL: The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (suppl 5): S13-S16. [PubMed]
20. Gagliardi A, Miname M, Santos R: Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009, 202:11-17. [PubMed]
21. Wen CP, Cheng TY, Chan HT et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2010, 56 (2): 273-288 [PubMed]
22. Mitsuhashi H, Yatsuta H, Matsushita K, Zhang H, Otsuka R, Muramatsu T et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ J* 2009, 73:667-672. [PubMed]
23. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T: Relationship of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 141: 637-644, 1995.
24. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framminghan Heart Study. *Ann Intern Med* 131: 7-13, 1999.
25. Alderman MH, Cohen M, Madhavan S, Kivlighn S: Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 34: 144-150, 1999.
26. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W: Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 23: 1835-1839, 2000.
27. Leyva F, Anker SD, Godsland I, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ: Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 19:1814-1822, 1998.
28. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ: A role of uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 2888-2897, 2002.
29. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB: Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 33: 225-234, 1999.

30. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M, Johnson RJ: Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 40: 355-360, 2002.
31. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 107: 87-93, 2003.
32. Tielemans C, Husson C, Schurmans T, Gastaldello K, Madhoun P, Delville JP, Marchant A, Goldman M, Vanherweghem JL: Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. *Kidney Int* 49: 236-243, 1996.
33. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, Memmos D: Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 113-119, 2003.
34. Berry CE, Hare JM: Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 555: 589-606, 2004.
35. Park R, Detrano R, Xiang M: Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein in predicting cardiovascular events in non-diabetic individuals. *Circulation* 106: 2073-2077, 2002.
36. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T: Relationship of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 141: 637-644, 1995.
37. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framminghan Heart Study. *Ann Intern Med*.
38. Butler R, Morris AD, Bellch JJ, Hill A, Struthers AD: Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 35: 746-751, 2000.
39. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godslan IF, Wingrove CS, Chua TP, Stevenson JC, Coats AJ: Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 18: 858-865, 1997.
40. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Cicoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ:
41. Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 107: 1991-1997, 2003.
42. Navaneethan SD and Beddhu S: Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24:1260-1266.

43. Mitsuhashi H, Yatsuta H, Matsushita K, Zhang H, Otsuka R, Muramatsu T et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ J* 2009, 73:667-672
44. Wen CP, Cheng TY, Chan HT et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2010, 56 (2): 273-283)
45. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005;20: 125-133